

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-243999

(43) 公開日 平成10年(1998) 9月14日

(61) Int. Cl. ⁶	識別番号	F 1
A 6 1 M 1/18	5 0 0	A 6 1 M 1/18 5 0 0

審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願平9-69020	(71) 出願人	000116806 旭メディカル株式会社 東京都千代田区神田美土代町 9 番地 1
(22) 出願日	平成 9 年 (1997) 3 月 7 日	(72) 発明者	福家 正隆 宮崎県延岡市旭町 6 丁目 4100 番地 旭メ ディカル株式会社内
		(73) 発明者	花井 智司 宮崎県延岡市旭町 6 丁目 4100 番地 旭メ ディカル株式会社内
		(74) 代理人	弁理士 佐々木 俊哲

(54) 【発明の名称】 ポリスルホン系血液透析膜

(57) 【要約】

【課題】 親水性高分子を含有するが、その溶出を抑え、かつ不要物質の除去、有用物質の回収を効率よく行うことができる分子量面性がシャープなポリスルホン系血液透析膜を提供する。

【解決手段】 親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、選択分離層の厚さが $2 \sim 1.5 \mu\text{m}$ であり、熱水で抽出される親水性高分子が中空糸径 1 g 当たり 0.5 mg 以下であることを特徴とするポリスルホン系血液透析膜。 $\alpha 1 - \text{MG}$ のふるい係数が 0.1 以上であり、アルブミンのふるい係数が 0.02 以下である中空糸膜。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、実質的に分離機能を有する選択分離層の厚さが2～15 μ mであり、熱水で抽出される親水性高分子が中空糸膜1g当たり0.5mg以下であることを特徴とするポリスルホン系血液透析膜。

【請求項2】 選択分離層が中空糸内表面側に存在する請求項1記載のポリスルホン系血液透析膜。

【請求項3】 親水性高分子がポリビニルピロリドンである請求項1記載のポリスルホン系血液透析膜。

【請求項4】 ポリスルホン系血液透析膜中に存在する親水性高分子の重量比率が1～5重量%である請求項1記載のポリスルホン系血液透析膜。

【請求項5】 アルブミンのふるい係数が0.02以下であり、かつ α 1-ミクログロブリンのふるい係数が0.1以上である請求項1記載のポリスルホン系血液透析膜。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜に関する。更に詳細には、選択分離層の厚みを適切にし、分離特性を改良したポリスルホン系血液透析膜に関する。

【0002】

【従来の技術】 ポリスルホン系ポリマーは疎水性の素材であるために、これを素材とした選択透過性分離膜は、セルロース系、ポリアクリロニトリル系、ポリアミド系などの親水性の素材を用いた選択透過性分離膜に比べて、水透過性が悪い。そこでポリスルホン系ポリマーからなる選択透過性分離膜に親水性ポリマーを含有させた選択透過性分離膜とその製法が提案されている。例えば特公5-54373号には疎水性ポリマー及びそれらの共通溶媒からなる低粘度の原液を紡糸する事により製造された、親水性ポリマー1～10重量%含有させ、かつ3～10%の吸水能力を有する血液処理用の中空繊維膜とその製法が開示されている。特開平6-300636号には、架橋して水に不溶化し、ヒドロゲル状態で膜中に存在する親水性高分子を含むポリスルホン系選択透過性中空糸膜とその製造法が開示されている。特開平6-185926号には内表面側に緻密層を持つポリスルホン系中空繊維膜において、少なくとも1重量%のポリグリコール類と1～8重量%のビニルピロリドン系ポリマーを含有し、かつ中空繊維膜の内表面の緻密層に存在するポリスルホン系ポリマーとビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が90:10～60:40で、しかも中空繊維膜の内表面の上記緻密層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率が外表面層に存在するビニルピロリドン系ポリマーの重量比率の少なくとも1/10倍であることを特徴とするポリスルホン系中空繊維膜とその製造方法が開示されている。近年、透析合併症の原

因として、 β 2-ミクログロブリン等の低分子蛋白が平準られ、これらを血液から効率的に除去できる高性能な透析膜が望まれている。上記した従来の技術では、分離性に対する十分な検討がなされておらず、必ずしも満足いくものではない。即ち、低分子蛋白の除去を良くしようと膜の透過性能を上げると、アルブミンなど有用タンパクのリークが問題となるからである。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は従来技術の問題点を解消し、親水性高分子を含有するが、その溶出が抑えられ、かつ不要物質の除去、有用物質の回収を効率よく行うことができる分子量分離性がシャープなポリスルホン系血液透析膜を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、上記課題を達成すべく鋭意検討した結果、膜中で実質的に溶質分子をふるい分けする効果を持つ選択分離層の厚みを適切に制御し、溶出しやすい親水性高分子を選択除去し、その溶出を抑えることにより、上記課題が解決されることを見出した。即ち、本発明は、親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、選択分離層の厚さが2～15 μ mであり、熱水で抽出される親水性高分子が中空糸膜1g当たり0.5mg以下であることを特徴とするポリスルホン系血液透析膜を提供する。溶質分子のふるい分けは、溶質分子の大きさと膜の孔の大きさによって決められる。即ち、膜の孔径よりも小さい溶質分子は、膜を透過できるが、膜の孔径よりも大きな溶質分子は透過できない。この原理によって、溶質分子のふるい分けが起きる訳であるが、原構造が不均一な膜の場合、膜断面方向で孔径が小さくなったところ、即ち、本発明でいう選択分離層である分けが起こる。一般に、ポリマー部分の緻密な構造のところでは膜孔径は小さく、従って、本発明でいう選択分離層は、膜断面の透過電圧が顕微鏡像から判読できる。即ち、膜断面の透過電圧が顕微鏡像を一定の領域で区切り、画像解析を行い、ポリマー部分が占める割合（組織率）を求める。この操作を中空糸内側から中空糸外側に向けて行うと、中空糸膜断面方向での組織率の分布が判明する。後述するように、膜内には孔径分布があるが、それを考慮し、本発明では、選択分離層を、画像解析の幅を0.5～1.0 μ mとして画像解析したとき、組織率の最も高かった領域から、30%以内の範囲にある部分と定義し、その厚みを測定した。膜の分離特性は多層構造モデルで説明される。即ち、膜面に対して平行に（従って、膜断面に対して垂直に）膜をスライスした多数の層が積層した構造を想定する。溶質分子は、この層毎にふるい分けられ、膜全体では多段透過が行われていると考える。層毎に平均孔径は異なっているが、1つの層を取り上げると、その層内の孔径には分布があるため、平均孔径が最大の層だけが溶質をふるいける効果があるのではなく、平均孔径が若

3

干大くなった層も、通り抜けてきた大きな溶質分子を捕捉することができる。言い換えると平均孔径が小さな層で孔径の大きなところをすり抜けてきた溶質分子が、平均孔径がやや大きくなったが溶質分子よりもサイズの小さな孔で十分に捕捉される。従って、選択分離層としては、平均孔径が最小な層から若干大きくなった層までが有効である。本発明では、選択分離層の平均孔径は、膜断層の透過型電子顕微鏡の画像より、その空隙のサイズを読み取ることによって算出できるが、複雑な作業であると共にサイズ自身小さくて誤差が大きくなる。このため、本発明では、孔径そのものでなく、比較的大きな溶質の透過性に置き換えて評価する。即ち、本発明では、ヒト血清を用いて創定した α 1-ミクログロブリン(α 1-MG)のふるい係数を用いて、選択分離層の孔の大きさを評価する。

【0005】分画特性のシャープさには、選択分離層の厚みが重要である。選択分離層が薄い場合は、平均孔径を少し上げて分子量分画性を良くしようとすると有用な血漿蛋白であるアルブミンが透過しやすくなる。これは、選択分離層内には孔径の分布があり、平均孔径をあげるとそれに伴ってアルブミンが透過できる孔も多くなる。選択分離層が薄い場合は一旦孔径の大きな部分からリークしたアルブミンを捕捉する際選択分離層がないため、そのまま膜を透過する可能性がある。また、稀余条件の僅かな変動等の影響で選択分離層に構造欠陥が生じた場合にも、特に高分子単物質のリークが顕著になる。一方、選択分離層が厚い場合は、膜構造を比較的ルーズにして、 α 1-MGのふるい係数を上げても、その厚さが厚ければアルブミンのリークは少なく、即ち分子量分画特性がシャープになる。これは、膜の選択分離層が厚いために、1つの層でアルブミンが透過しても、選択分離層のどこかの層で捕捉され、結果的に膜を透過する確率が低くなるためである。しかしながら、選択分離層が厚すぎると透過抵抗が大きくなりすぎるため、本発明では、 $2\mu\text{m}\sim 15\mu\text{m}$ であることが必要であり、更に好ましくは $3\mu\text{m}\sim 12\mu\text{m}$ であり、 $5\mu\text{m}\sim 10\mu\text{m}$ がより望ましい。不要な血漿蛋白を除去するためには、選択分離層の孔径が大きいほど望ましく、本発明の膜では、 α 1-MGのふるい係数が、0.1以上が好ましく、更に、0.2以上が望ましい。更に、本発明では、選択分離層の厚みを適切にすることにより、このような α 1-MGふるい係数を有しながら、アルブミンのふるい係数が、0.02以下、好ましくは0.01以下である中空糸膜を提供することができる。中空糸膜断面における選択分離層の位置は、中空糸内側にあっても、断面中心部にあっても、あるいは中空糸内側と中空糸外側の両方にあっても良く、位置は特に限定されないが、中空糸内側に流通する血液から蛋白質が膜に侵入し、膜内が蛋白質で汚染されやすくなるので、本発明には選択分離層が中空糸内側にあることが好ましい。

4

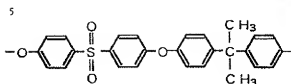
【0006】本発明におけるポリスルホン系血液透析膜は親水性高分子を含有するものである。親水性高分子の含有量が少ないと、膜表面の親水性が悪くなり、血漿蛋白を吸着して性能劣化を招くと共に血液凝固が起こり易くなる。逆に、多すぎると、膜表面の親水性付与は低コストで、糸系膜への仕込み量の増加に伴って、粘度が増大し、安定な糸系が難しくなること及び製造コストが高くなることなどの不利なことが出てくる。それだけでなく、ポリスルホン系ポリマー粒子に強く取り込まれずに溶出し易くなっている親水性高分子の量が増えるだけという欠点も発生する。このため、本発明では、親水性高分子の重量比率が1～5%であることが好ましく、2～4、5%であることが更に好ましい。ここで、ポリスルホン系血液透析膜中に存在する親水性高分子の重量比率を測定する方法としては、元素分析を用いて測定した炭素量から算出する方法、または熱分解ガスクロマトグラフィーなどの手法で定量する方法が例示できる。

【0007】本発明におけるポリスルホン系血液透析膜は、親水性高分子を含有するものであるが、膜からの溶出が抑えられたものである。本発明では、分画特性を良くするため、選択分離層、即ちポリマー部分の多い膜断層を上述のような適切な厚みに設定している。密着層は空隙も少なく、この部位の親水性高分子が洗浄され難く、このため親水性高分子の溶出がよりよくなることは容易に推測される。本発明では、後述するようにこのような洗浄し難い親水性高分子が洗浄し出ることを見ない、溶出可能な親水性高分子を極力減らすことにより、膜からの溶出量を低減させたものである。本発明では、親水性高分子の膜からの溶出は、次のように評価される。即ち、中空糸膜0.1gを細かく切り刻み、70℃の熱水5cc中に浸漬し、1時間抽出を行う。抽出液を換液後、GPC（ゲルパーミエーションクロマトグラフィー）にて親水性高分子の定量を行う。このような方法により、熱水で抽出される親水性高分子量が測定出来るが、本発明では、その量は、中空糸膜1g当たり0.5mg以下であることが必要であり、これにより、本発明の中空糸膜を血液透析用途で使用する場合、血液の中への親水性高分子の溶出量を実質上無視出来る程度に抑えることが出来る。本発明では、膜中心直径が1mm以上の空隙を有するポイド状構造の膜であっても構わないが、この空隙に空気が残存して血液凝固を悪化させることもある。このため、本発明では、実質的にこのような空隙を含まないスポンジ状の膜構造であることが好ましい。

【0008】本発明で使用されるポリスルホン系ポリマーでは、1もしくは1.2の繰り返し単位からなるポリマーであるが、官能基を含んでいたり、アルキル基の基を含むものでもよく、特に限定されるものではない。

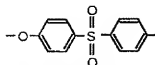
【0009】

【化1】



【0010】

【化2】



【0011】また、本発明で使用する親水性高分子としては、例えばポリビニルピロリドン（以下PVPという）、ポリエチレングリコール、ポリグリコールモノエステル、ペンタン及びその誘導体、カルボキシメチルセルロース、酢酸セルロースなどの水溶性セルロース誘導体を挙げることができる。これら親水性高分子は、それぞれ単独で使用するができ、また組み合わせて使用することも可能である。これら水溶性高分子とポリスルホン系ポリマーをそれらに共通の溶媒に溶解し、均一な精糸原液を得た後、乾温式精糸で中空糸に製膜する。孔径制御のため、精糸原液には水などの添加物を加えても良い。ここで、ポリスルホン系ポリマー及び親水性高分子を共に溶解する溶媒としては、例えば、ジメチルアセトアミド（以下DMAcという）、ジメチルスルホキシド（以下DMSOという）、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルホルムアミド、スルホラン、ジオキサン等を挙げることができる。これら溶媒は、それぞれ単独で使用するができ、また組み合わせて使用することも可能である。

【0012】中空糸膜を製膜する際にはチューブインオリフィス等の二重樋口を用い、樋口から前記精糸原液と該精糸原液を凝縮させる為の中空内液とを同時に空中に押し出し、空走部を走行させた後、樋口下部に設置した水を主体とする凝縮浴中へ浸漬、凝縮させた後巻き取る。巻き取られた中空糸膜から、洗浄より過剰な親水性高分子や溶剤が除去され、必要に応じてグリセリンを付与した後、乾燥等により乾燥する。過剰な親水性高分子を洗浄除去する洗浄液として、アルコール系溶剤やポリスルホン系ポリマーの良溶媒と貧溶媒の混合溶剤が例示される。より詳細には、130～160℃の高温のグリセリンや50～80℃のDMAc水溶液及びまたはDMSO水溶液が挙げられる。洗浄方式として、二重洗浄液に串等を浸漬する方法、これら洗浄液を中空糸にシャワーする方法、これら洗浄液を中空糸を走行させる方法等が挙げられるが、これらに限定されるものではなく、洗浄液と中空糸との接触を図る方法であればよい。

【0013】本発明の目的を達成するためには、選択分離層の平均孔径（言い換えると膜の疎密）と厚みが重要であり、これらを制御するには、上記製膜の工程が大きく関与する。まず、中空内液の種類及び濃度が重要であり、ポリスルホン系ポリマーの良溶媒と貧溶媒の混合溶剤、たとえばジメチルアセトアミド水溶液が好んで用いられる。中空内液中の溶剤濃度を高くすると凝固力が弱くなるために緩やかに凝縮が進み結果、緻密な凝集構造をとることができず、選択分離層は疎な構造になる。次に、精糸原液の粘度が重要で、粘度が高いと凝縮時にポリスルホン系ポリマーの移動が抑えられ、同条件で粘度が低い場合に比べて選択分離層は厚くなる。精糸原液の粘度は、親水性高分子の分子量、精糸原液中のポリスルホン系ポリマー及び親水性高分子の濃度、精糸原液の温度等に依存し、との要因も選択分離層の形成に重大な影響を及ぼす。また、精糸ドラフトも重要な要因で、厚い選択分離層を持たせるためには精糸ドラフトを上げる必要がある。選択分離層の形成に影響を及ぼす因子は、この他にも、精糸口金から凝縮浴までの空走部の距離、樋口サイズ、凝縮浴の温度と組成、精糸原液に使用する溶剤などがあるが、溶剤の透過性能との兼ね合い、目的等を考慮して設定する必要がある。

【0014】以下、本発明の実施例を比較例と共に示す。本発明はこれに限定されるものではない。

【実施例1】ポリスルホン（P-1700：AMOCO社製）18重量部とPVP（K-90：ISP社製）5重量部をDMAc77重量部に溶解し、10時間攪拌し精糸原液とした。40重量%のDMAc水溶液を中空内液とし、上記精糸原液を45℃の状態と同時に二重樋口からドラフト率3、2倍で押し出し、30cmの空走部を経て、50℃の水からなる凝縮浴に導いた後カセ状に巻き取った。85℃の45%DMAc水溶液で50分洗浄した後、90℃の熱水で20時間水洗を行い、グリセリンを付与し、更に乾燥乾燥した。得られた中空糸膜からグリセリンを除いた後、四酸化オスミウム水溶液で染色し、脱水後エポキシ樹脂で包埋し、硬化後超ミクロームを用いて約60nmの超薄切片を作成してTEM（JEM2000D X）観察を行った。得られたTEM像を用いて0.7μm間隔で中空糸内表面側から外表面側に向けて画像解析装置（1P-1000：旭化成社製）を用いて組織率を測定した。得られたデータ内表面からの距離に対してプロットし、選択分離層の厚みを求めた。結果を表1に示す。

【0015】

【実施例2】ポリスルホン（P-1700：AMOCO社製）16重量部とPVP（K-90：ISP社製）4重量部をDMAC80重量部に溶解し、10時間攪拌し粘糸原液とした。30重量%のDMAC水溶液を中空内液とし、上記粘糸原液を55℃の状態と同時に二重紡口からドラフト率1.4倍で押し出し、55cmの空走部を経て、50℃の水からなる凝固浴に導いた後カセ状に巻き取った。85℃の45%DMAC水溶液で50分洗浄した後、90℃の熱水で20時間水洗を行い、グリセリンを付与し、更に乾熱乾燥した。得られた中空糸膜からグリセリンを除いた後、四酸化オスミウム水溶液で染色し、脱水後エポキシ樹脂で包埋し、硬化後超ミクロームを用いて約60nmの超薄切片を作成してTEM（JEM2000FX）観察を行った。得られたTEM像を用いて0.7μm間隔で中空糸内表面側から外表面側に向けて画像解析装置（IP-1000：旭化成社製）を用いて組織率を測定した。得られたデータを膜内表面からの距離に対してプロットし、選択分離層の厚みを求めた。結果を表1に示す。

【0016】

【比較例1】ポリスルホン（P-1700：AMOCO社製）20部とPVP（K-90：ISP社製）6重量部をDMAC74重量部に溶解し、10時間攪拌し粘糸原液とした。45重量%のDMAC水溶液を中空内液とし、上記粘糸原液を45℃の状態と同時に二重紡口からドラフト率3.4倍で押し出し、70cmの空走部を経て、50℃の水からなる凝固浴に導いた後カセ状に巻き取った。85℃の45%DMAC水溶液で50分洗浄した後、90℃の熱水で20時間水洗を行い、グリセリンを付与し、更に乾熱乾燥した。得られた中空糸膜からグリセリンを除いた後、四酸化オスミウム水溶液で染色し、脱水後エポキシ樹脂で包埋し、硬化後超ミクロームを用いて約60nmの超薄切片を作成してTEM（JEM2000FX）観察を行った。得られたTEM像を用いて0.7μm間隔で中空糸内表面側から外表面側に向けて画像解析装置（IP-1000：旭化成社製）を用いて組織率を測定した。得られたデータを膜内表面からの距離に対してプロットし、選択分離層の厚みを求めた。結果を表1に示す。

【0018】

	選択分離層の厚み (μm)	親水性高分子の 重量比率 (%)	熱水で抽出される親水性 高分子量 (mg/g-膜)
実施例1	1.1.0	3.5	0.55
実施例2	5.3	3.2	0.28
比較例1	1.6.0	5.1	0.85
比較例2	1.4	2.8	0.25

【0019】

【実施例3】実施例1、2及び比較例1、2で得られた中空糸を用い、100本からなるミニモジュール（有効長25cm）を作成し、蛋白濃度6.5g/dlの入浴液を流速0.4cm/秒で中空糸内腔に流通した。瞬間圧力差25mmHgで採取した濾液及び元液中のα1-MGおよびアルブミンの濃度を測定し、その比よりふるい係数を算出した。結果を表2に示す。

【0020】

【表2】

*1. 脱水後エポキシ樹脂で包埋し、硬化後超ミクロームを用いて約60nmの超薄切片を作成してTEM（JEM2000FX）観察を行った。得られたTEM像を用いて0.7μm間隔で中空糸内表面側から外表面側に向けて画像解析装置（IP-1000：旭化成社製）を用いて組織率を測定した。得られたデータを膜内表面からの距離に対してプロットし、選択分離層の厚みを求めた。結果を表1に示す。

【0017】

【比較例2】ポリスルホン（P-1700：AMOCO社製）18部とPVP（K-30：ISP社製）9重量部をDMAC43重量部とDMSO29重量部及び水1重量部に加えて溶解し、10時間攪拌し粘糸原液とした。30重量%のDMAC水溶液を中空内液とし、上記粘糸原液を60℃の状態と同時に二重紡口からドラフト率1.3倍で押し出し、30cmの空走部を経て、50℃の水からなる凝固浴に導いた後カセ状に巻き取った。85℃の45%DMAC水溶液で50分洗浄した後、90℃の熱水で20時間水洗を行い、グリセリンを付与し、更に乾熱乾燥した。得られた中空糸膜からグリセリンを除いた後、四酸化オスミウム水溶液で染色し、脱水後エポキシ樹脂で包埋し、硬化後超ミクロームを用いて約60nmの超薄切片を作成してTEM（JEM2000FX）観察を行った。得られたTEM像を用いて0.7μm間隔で中空糸内表面側から外表面側に向けて画像解析装置（IP-1000：旭化成社製）を用いて組織率を測定した。得られたデータを膜内表面からの距離に対してプロットし、選択分離層の厚みを求めた。結果を表1に示す。

【0018】

【表1】

	ふるい係数	
	α1-MG	アルブミン
実施例1	0.22	0.007
実施例2	0.35	0.012
比較例1	0.04	0.002
比較例2	0.20	0.053

【0021】

【実施例4】実施例1、2及び比較例1、2で得られた中空糸の膜中に存在する親水性高分子の重量比率を元素分析から求めた値、及び親水性高分子の熱水への抽出量を表1に示す。

【0022】

50 【発明の効果】本発明のポリスルホン系血液透析膜は、

公知の同種透析膜と比較して、表1及び表2に示すように、親水性高分子を含有するかその溶出が抑えられ、かつ不要物質の除去、有用物質の回収を効率良く行うこと

のできる分子量分離性がシャープな膜であり、その有用性は大きい。